

# The use of metformin during pregnancy

## A utilização da metformina durante a gravidez

Cláudia Isabel Leite da Silva Peixoto\*, Carla Ramalho\*\*  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### Abstract

Metformin is an effective oral anti-diabetic that has been used in pregnancy during the last decades. However, metformin crosses the placenta, so its use remains controversial. Scientific evidence suggests that the use of metformin in pregnancy is safe. In the treatment of gestational diabetes has efficacy comparable to insulin, and in polycystic ovary syndrome improves pregnancy success rate, prevents ovarian hyperstimulation syndrome and might reduce some pregnancy complications. Although there is no evidence of modifications in the development of children exposed to metformin, more studies are needed to evaluate the long-term effects.

**Keywords:** Metformin; Pregnancy; Gestational Diabetes; Polycystic Ovary Syndrome.

### INTRODUÇÃO

A metformina é um antidiabético oral eficaz, frequentemente usado na diabetes tipo 2<sup>1</sup>, e que tem sido utilizado nas últimas décadas na gravidez no tratamento da diabetes *mellitus* gestacional e na síndrome do ovário policístico.

O uso de antidiabéticos orais na gravidez tem sido cada vez mais sustentado por evidência clínica, estando a metformina classificada pela *US Food and Drug Administration*, como um fármaco de categoria B, ou seja, sem evidência de efeitos teratogénicos em animais. Com a exceção da acarbose, também incluída na mesma categoria, todos os outros antidiabéticos orais estão classificados como de categoria C, com risco fetal desconhecido<sup>2</sup>. Embora não tenham sido relatados efeitos fetais adversos com o seu uso, a metformina atravessa a placenta podendo afetar a fisiologia fetal, pelo que a sua utilização na gravidez permanece controversa<sup>3</sup>. A evidência a favor da sua segurança na gravidez surgiu principalmente do seu uso nas mulheres com síndrome do ovário policístico com infertilidade secundária<sup>4</sup>, e, mais

recentemente, de estudos prospetivos randomizados em mulheres com diabetes gestacional, que apontam a metformina como uma alternativa viável à insulina<sup>5,6</sup>.

Este trabalho tem como objetivo avaliar a evidência científica disponível acerca do uso da metformina na gravidez.

### MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizadas duas pesquisas na base de dados da PubMed. Em ambas, a pesquisa foi limitada a artigos escritos em português e inglês e publicados no período entre 2000 e 2014, sem restrição no tipo de artigos. A primeira pesquisa incluiu as palavras-chave «pregnancy», «metformin» e «gestational diabetes» e após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 84 artigos. A segunda pesquisa incluiu as palavras-chave «polycystic ovary syndrome», «pregnancy» e «metformin» e após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 102 artigos. Foram ainda selecionados 16 artigos das referências dos artigos selecionados inicialmente.

### RESULTADOS

#### I. Metformina

A metformina exerce os seus efeitos através do aumen-

\*Mestrado Integrado em Medicina, Universidade do Porto, Faculdade de Medicina, Porto

\*\*MD, PhD, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Centro de Diagnóstico Prenatal, Centro Hospitalar S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

to da sensibilidade à insulina e da diminuição da produção hepática e absorção intestinal de glicose, o que em teoria é benéfico para a preservação das células pancreáticas- $\beta$ <sup>7</sup>. Os seus efeitos são exercidos pela inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial<sup>8</sup>, levando a maior produção de ATP e, conseqüentemente, de AMP. Este ativa a proteína-quinase ativada por AMP (AMPK), que está frequentemente inativada na obesidade e insulinoresistência<sup>1</sup>.

O fármaco é geralmente bem tolerado. A metformina diminui os níveis glicêmicos sem risco de hipoglicemia ou aumento ponderal<sup>7</sup>, tendo a vantagem de ser fácil de administrar, com baixo custo associado.<sup>9</sup> Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, como as náuseas e a diarreia, mas diminuem com o tempo, redução da dose ou ingestão alimentar concomitante. Um efeito lateral grave é a acidose láctica, que acontece raramente nos doentes com função renal e hepática normal<sup>10</sup>.

A metformina tem uma transferência materno-fetal de 10 a 16%, estimada por estudos realizados *ex vivo*<sup>11,12</sup>, que pode pôr em causa a fisiologia fetal e o desenvolvimento embrionário. Em 2013, um estudo prospetivo randomizado com 221 grávidas, propôs-se a avaliar a transferência placentária *in vivo*, concluindo que a exposição fetal à metformina estaria a ser significativamente subestimada e que se aproximaria dos 73%<sup>13</sup>. Esta transferência parece ser independente do grau de exposição materna<sup>13</sup>. As concentrações no cordão umbilical na altura do parto são comparáveis às concentrações terapêuticas nos adultos, podendo até ser superiores às concentrações maternas<sup>14</sup>, mas não existe associação entre estas e o estado de saúde do recém-nascido<sup>13</sup>.

## II. Utilização durante a gravidez

### II.A – DIABETES GESTACIONAL

A diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é um dos problemas mais comuns durante a gravidez e é definida como diabetes diagnosticada no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, que claramente não é diabetes previamente existente<sup>2</sup>. A sua incidência aumentou recentemente face à alteração dos critérios de diagnóstico que, fundamentados pelo estudo HAPO<sup>15</sup>, passaram a ser baseados num só valor anormal de glicemia, passando assim a incluir uma percentagem importante de grávidas previamente consideradas saudáveis<sup>2</sup>.

A hiperglicemia materna acompanha-se de maior risco de pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional e desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 depois da

gravidez<sup>16</sup>. Existe também um risco aumentado de morte fetal, parto pré-termo, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia neonatal, síndrome de dificuldade respiratória e macrossomia<sup>15,17,18</sup>. A macrossomia aumenta o risco de complicações durante o parto, como a necessidade de cesariana, distocia dos ombros e morbidade perinatal<sup>15,17</sup>. Para além disso, a influência de um ambiente intra-uterino hiperglicémico afeta a criança ao longo da sua vida, com risco de desenvolvimento de obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 ou síndrome metabólico<sup>19</sup> e atraso do desenvolvimento intelectual<sup>20</sup>.

O tratamento inicial é efetuado com modificações de estilo de vida, conseguindo controlar 70 a 85% dos casos<sup>2</sup>. Quando a normoglicemia não é atingida, a insulina é o tratamento de eleição. Apesar de eficaz e segura, o seu uso implica administração injetável diária, tem risco de hipoglicemia e aumento ponderal e é necessária formação para ser administrada de forma segura, fatores que podem levar a uma menor adesão à terapêutica<sup>21</sup>. Ao averiguar se após o tratamento de diabetes gestacional com metformina as doentes prefeririam insulina numa gravidez subsequente, verificou-se que 76,6% das mulheres voltariam a usar metformina<sup>3</sup>.

Segundo *Ijäs*, a metformina parece especialmente indicada para mulheres magras ou com ligeiro excesso de peso, que desenvolvam hiperglicemia na fase final da gravidez<sup>22</sup>.

### II.B – SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é responsável por 80% da infertilidade anovulatória<sup>23</sup>. Apesar de ter etiologia desconhecida, sabe-se que uma das características fundamentais da doença é a alteração do metabolismo da insulina, com resistência periférica e hiperinsulinemia compensatória, mesmo quando a diabetes gestacional não é formalmente diagnosticada<sup>24</sup>. Esta tem um papel patofisiológico no hiperandrogenismo da doença, uma vez que a insulina, o fator de crescimento insulina-like 1 (IGF-1) e a hormona luteinizante causam hiperplasia das células tecais e levam a atresia folicular prematura e a anovulação<sup>25</sup>.

Quando necessária, a indução de ovulação é geralmente feita com citrato de clomifeno. A metformina pode ser benéfica ao reduzir os níveis sistémicos de insulina e a atividade da CYP17, com conseqüente diminuição dos níveis de androgénios<sup>1</sup>. Contudo, verificou-se que a eficácia da metformina em monoterapia na indução da gravidez, comparativamente ao acetato de clomifeno, era inferior<sup>26</sup>. O motivo pode ser o recrutamento de múltiplos folículos que acontece com o uso

do clomifeno, que apesar de lhe conferir um risco acrescido de gravidezes múltiplas pode levar a uma indução mais eficaz, em comparação com a ovulação monofolicular induzida pela metformina<sup>26</sup>. A associação destes dois fármacos também não parece ter resultado superior ao uso do acetato de clomifeno em monoterapia<sup>26,27</sup>.

Para estas mulheres engravidarem são muitas vezes necessárias técnicas de reprodução assistida<sup>28</sup>. Um dos efeitos benéficos descritos para a metformina é a sua ação quando usada antes de se iniciar a fertilização *in vitro* (FIV). Em doentes com peso normal e tratadas com metformina antes da FIV a taxa de gravidez conseguida é superior com a metformina<sup>29,30</sup>, tendo também eficácia na prevenção da síndrome de hiperestimulação ovárica, uma complicação com risco para a mulher que pode ocorrer com a técnica de reprodução assistida<sup>23</sup>.

A dificuldade de levar a termo a gravidez não se restringe à dificuldade na concepção. Existe risco aumentado de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto pré-termo, abortamento e morbidade perinatal<sup>28</sup>. Um ensaio prospetivo randomizado com 257 mulheres com SOP a serem tratadas com metformina desde o primeiro trimestre, não verificou uma diminuição de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e parto pré-termo<sup>31</sup>. Num estudo de coorte prospetivo realizado com 360 grávidas verificou-se que existia uma redução significativa na incidência de diabetes gestacional, quando a metformina era usada durante toda a gravidez.<sup>32</sup> Outros estudos obtiveram resultados concordantes com o anterior<sup>33-35</sup>.

A metformina parece ter efeito benéfico na redução do risco de abortamento<sup>34</sup>. Num estudo retrospectivo concluiu-se que o uso de metformina reduz as taxas de perda gestacional precoce, mesmo nas doentes com história de abortamento recorrente<sup>36</sup>. De acordo com *Sobrabvand*, a terapêutica com metformina até às 12 semanas é eficaz a reduzir a taxa de perda gestacional precoce, por mecanismos que parecem ser independentes do efeito do fármaco no peso materno<sup>37</sup>. As doentes com SOP têm uma diminuição dos níveis séricos de glicodelina e *insulin growth factor binding protein 1* (IGFBP-1), o que pode significar uma implantação trofoblástica deficitária que lhes confere um risco aumentado de perda gestacional no primeiro trimestre<sup>38</sup>. Um dos mecanismos possíveis para o efeito benéfico da metformina nestas doentes é esta ter um efeito positivo na invasão ou função trofoblástica<sup>39</sup>, e um pequeno ensaio clínico randomizado concluiu que

a metformina parece reduzir a impedância das artérias uterinas entre as 12 e as 19 semanas de gestação, com aumento do fluxo sanguíneo uterino, o que apoia esta teoria<sup>39</sup>.

### III. Eficácia no controlo glicémico

Em termos de eficácia no controlo glicémico, a metformina e a insulina obtêm resultados comparáveis, com a glicemia em jejum a ser semelhante nos dois grupos<sup>3,6,22</sup>. Contudo, alguns estudos referem controlo glicémico ligeiramente melhor com a metformina<sup>40,41</sup>, principalmente devido a níveis glicémicos mais baixos após o jantar<sup>40</sup>. A normoglicemia não conseguiu ser atingida em 14 a 46,3% das grávidas apenas com metformina e necessitaram de tratamento adicional com insulina<sup>3-6,22,40,41</sup>, sendo esta diferença de valores provavelmente atribuível às diferentes características das populações em cada estudo<sup>42</sup>. A adição de metformina, em comparação com o aumento da dose de insulina em monoterapia, está associada a menor aumento ponderal, redução nas taxas de hospitalização, custo de tratamento, hipoglicemia materna e neonatal e a uma modesta redução da síndrome de dificuldade respiratória neonatal<sup>3,4,43</sup>.

Vários fatores de risco foram associados a esta necessidade de associação terapêutica. *Terti* e colaboradores verificaram que tal ocorre mais frequentemente em doentes com idade mais avançada e quando o diagnóstico de DMG é feito mais precocemente na gravidez<sup>5,40</sup>, e outros artigos associaram-na a obesidade<sup>22</sup> e níveis glicémicos pré-tratamento mais elevados<sup>22,40</sup>, sugerindo que estas doentes têm alterações metabólicas mais severas<sup>22</sup>. Adicionalmente foram analisados os níveis de fructosamina nas grávidas, um composto que reflete a glicemia das últimas 2 a 3 semanas, o que a torna bastante útil na gravidez em que a alteração na tolerância à glicose é rápida. Esta poderá ser uma ferramenta promissora para prever a eficácia da metformina em monoterapia, e a ser usada na prática clínica, o seu valor de *cut off* mais útil aparenta ser 217  $\mu\text{mol/L}$ , pelo que doentes com valores superiores deveriam ser seguidas atentamente para a terapêutica adicional com insulina ser instituída logo que necessário<sup>5</sup>.

### IV. Complicações maternas e perinatais

Não existe evidência na literatura de aumento de complicações maternas ou neonatais quando a metformina é usada como tratamento da diabetes gestacional.

O *Metformin in Gestational Diabetes*, conhecido

como «*Mig trial*», um ensaio clínico randomizado realizado com 751 grávidas, mostrou que a metformina não estava associada a aumento da taxa de malformações congênitas, sepsis neonatal, morte fetal, trauma durante o parto ou pré-eclâmpsia<sup>3</sup>. Ensaio clínico randomizados mais recentes, embora com amostras mais pequenas, reforçaram esta evidência<sup>4-6,22,40,41</sup>.

A metformina não induz hiperinsulinemia neonatal, uma vez que não estimula a secreção fetal de insulina<sup>10</sup>, podendo existir uma diminuição na frequência de hipoglicemia neonatal em comparação com a insulina<sup>4,40</sup>. Rowan e col. referiram que apenas a hipoglicemia severa era menos frequente na terapêutica com metformina<sup>3</sup>.

O parto pré-termo é um parâmetro frequentemente avaliado nos ensaios clínicos. Segundo Rowan, a metformina pode ter associação ao parto pré-termo, principalmente entre as 33 e 35 semanas, tendo permanecido a dúvida se esta se deveria ao acaso ou a um mecanismo ainda não identificado<sup>3</sup>. Esta associação não se acompanha de outras complicações durante o parto<sup>3</sup>. Contudo, Mesdaghinia e colegas, num ensaio clínico publicado em 2013, concluíram que a metformina leva a uma menor incidência de parto pré-termo<sup>41</sup>, tal como afirmado previamente por Balani<sup>44</sup>.

A diminuição do ganho ponderal durante a gravidez e a prevenção da macrosomia são variáveis que avaliam a eficácia do tratamento. Em 2014, um ensaio clínico randomizado observou que existia associação entre as concentrações mínimas de metformina maternas no final da gravidez e o ganho ponderal materno<sup>13</sup>. Spaulonci e col.<sup>40</sup>, em concordância outros estudos<sup>6,31</sup>, referem que o ganho de peso materno durante a gravidez é inferior com o uso da metformina. Apesar de terem relatado também peso ao nascimento inferior<sup>40</sup>, a maioria dos estudos não encontrou diferença significativa em relação ao tratamento com insulina<sup>4,5,22,41</sup>.

Hellmuth referiu no seu estudo retrospectivo uma maior incidência de pré-eclâmpsia com a metformina<sup>45</sup>, mas o grupo da metformina apresentava outros fatores de risco para doenças hipertensivas. Apesar da hipótese de que a metformina pudesse ter benefício na redução da pré-eclâmpsia nas grávidas diabéticas através de mecanismos de redução da ativação endotelial e da resposta inflamatória de resistência à insulina<sup>46</sup>, tal hipótese ainda não foi confirmada<sup>3,6,40,41,47</sup>.

## V. Efeitos a longo prazo

Apesar de a curto prazo não parecer haver evidência de

aumento de complicações neonatais, pouco se sabe ainda sobre os efeitos da metformina a longo prazo nas crianças expostas durante a gravidez.

Os recém-nascidos das mães que participaram no «*MiG trial*» foram avaliados aos 2 anos de idade, no estudo «*The Offspring Follow-up*». Neste estudo foram comparadas as composições corporais das crianças submetidas a tratamento pré-natal com metformina, e os resultados demonstraram quantidade de gordura corporal total semelhante à das crianças de mães tratadas com insulina, mas com maior armazenamento de gordura em regiões subcutâneas. A explicação sugerida pelos autores foi que tal se deve a um padrão de distribuição mais favorável, com menos gordura ectópica ou visceral<sup>48</sup>. De forma diferente, Ijäs e col. mais recentemente concluíram que as crianças expostas a metformina, aos 18 meses eram mais pesadas e compridas, mas que a composição corporal seria semelhante<sup>49</sup>.

Dois estudos avaliaram filhos de doentes com SOP que mantiveram a terapêutica com metformina durante a gravidez. Num estudo de *follow-up*, Carlsen e col. concluíram que 1 ano após o parto as crianças eram mais pesadas do que a população normal, e que as mães teriam perdido menos peso do que as atribuídas ao placebo. Um estudo prospetivo não randomizado realizado previamente e que incluiu 126 crianças, tinha revelado não existirem diferenças no peso ou comprimento nos primeiros 18 meses de vida<sup>50</sup>.

As doentes com SOP iniciam terapêutica com metformina previamente à gravidez, mantendo o seu uso ao longo desta, enquanto as doentes com diabetes gestacional iniciam o tratamento na altura do diagnóstico, ou seja, mais posteriormente na gravidez. Por tal facto, apesar do uso do mesmo fármaco, o ambiente metabólico intrauterino poderá ser diferente pelo que a comparação dos resultados em ambas as doenças deve ser analisada com cuidado.

Em relação ao desenvolvimento motor, linguístico ou social nos primeiros 18 meses de vida não existe evidência de alterações, tanto em comparação com a população normal<sup>51</sup> como com os bebés submetidos a terapêutica pré-natal com insulina<sup>49</sup>.

Existe a hipótese de a metformina poder interferir com o desenvolvimento testicular. Os recém-nascidos submetidos a exposição à metformina durante o primeiro trimestre têm aumento da globulina transportadora de hormonas sexuais<sup>52</sup>. Um estudo usando tecidos humanos e de murganho *in vitro* e de murganhos *in vivo*, investigou o efeito da metformina no desenvol-

vimento e função testicular fetal, e concluiu que a metformina pode diminuir a produção de testosterona, e que existe uma diminuição do tamanho testicular e da população celular de Sertoli. Tal facto pode ter impacto no desenvolvimento do trato reprodutivo masculino e é necessária mais investigação sobre o impacto da metformina na fertilidade masculina<sup>53</sup>.

## CONCLUSÃO

A metformina tem-se mostrado segura na gravidez, não havendo na literatura evidência de aumento da taxa de malformações congénitas, sepsis neonatal, morte fetal ou trauma durante o parto.

No tratamento da diabetes gestacional apresenta eficácia comparável à da insulina, e o seu uso parece ser preferido pelas mulheres. A idade mais avançada, níveis glicémicos pré-tratamento mais elevados, aparecimento da doença mais cedo na gravidez e a obesidade são fatores associados a incapacidade de atingir a normoglicemia apenas com metformina, pelo que estas doentes necessitam de uma vigilância mais apertada para lhes ser instituída insulina logo que necessário.

Na síndrome do ovário policístico, a metformina evidencia exercer um papel benéfico no tratamento prévio às técnicas de reprodução assistida, melhorando a taxa de sucesso de gravidez, nas doentes com peso normal, e prevenindo a síndrome de hiperestimulação ovárica. O seu uso ao longo da gravidez parece diminuir a incidência de algumas complicações associadas à doença, como a diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e risco de abortamento.

Existe ainda pouco conhecimento sobre os efeitos tardios nas crianças expostas à metformina, mas não existe evidência de alterações no desenvolvimento motor, linguístico ou social nos primeiros meses de vida. Contudo, permanece a controvérsia sobre o seu efeito no peso, comprimento, composição corporal e no desenvolvimento do trato reprodutivo masculino destas crianças. São necessários mais estudos clínicos randomizados para avaliar as implicações metabólicas a longo prazo da exposição fetal a este fármaco.

## REFERÊNCIAS

1. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, Balen AH, Crosbie EJ. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update* 2014;20(6):853-868.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care In Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl 1:S8-S79.
3. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015.
4. Ibrahim MI, Hamdy A, Shafik A, Taha S, Anwar M, Faris M. The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:959-965.
5. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Ronnema T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(3):246-251.
6. Niromanesh S, Alavi A, Sharbat FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:422-429.
7. Waheed S, Malik FP, Mazhar SB. Efficacy of metformin versus insulin in the management of pregnancy with diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013;23(12):866-869.
8. Bertoldo MJ, Faure M, Dupont J, Froment P. Impact of metformin on reproductive tissues: an overview from gametogenesis to gestation. *Ann Transl Med* 2014;2:55.
9. Rai L, Meenakshi D, Kamath A. Metformin—a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian J Med Sci* 2009;63:491-497.
10. Langer O. When diet fails: insulin and oral hypoglycemic agents as alternatives for the management of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:218-225.
11. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1081-1085.
12. Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:29-33.
13. Tertti K, Laine K, Ekblad U, Rinne V, Ronnema T. The degree of fetal metformin exposure does not influence fetal outcome in gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014;51(5):731-738.
14. Vanky E, Zahlens K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1575-1578.
15. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
16. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004;21:103-113.
17. Gilmartin AB, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(3):129-134.
18. Abolfazl M HT, Narges M, Maryam Y. Gestational diabetes and its association with unpleasant outcomes of pregnancy. *Pak J Med Sci* 2008;24(4):566-570.
19. Lawlor DA, Lichtenstein P, Langstrom N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation* 2011;123:258-265.



20. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-2486.
21. Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(4):303-313.
22. Ijäs H, Väärämäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, Raudaskoski T. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG* 2011;118:880-885.
23. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2006;21(6):1416-1425.
24. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-13.
25. Omran MY. Metformin and polycystic ovary syndrome. *Int J Health Sci*. 2007;1(1):75-80.
26. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER, Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356(6):551-566.
27. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006;332:1485.
28. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d6309.
29. Kjøtrold SB, von Düring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod* 2004;19(6):1315-1322.
30. Kjøtrold SB, Carlsen SM, Rasmussen PE, Holst-Larsen T, Mellembakken J, Thurin-Kjellberg A, Haapaniemi K, Morin-Papunen L, Humaidan P, Sunde A, von Düring V. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. *Hum Reprod* 2011;26:2045-2053.
31. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Kleggetveit O, Hjelle S, von Brandis P, Eikeland T, Flo K, Berg KF, Bunford G, Lund A, Bjerke C, Almås I, Berg AH, Danielson A, Lahmami G, Carlsen SM. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):E448-55.
32. Khatib S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I, Ashmawi HS, Mohsen MN, van Wely M, van der Veen F, Youssef MA. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(10):789-793.
33. Nawaz FH, Khalid R, Naru T, Rizvi J. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(5):832-837.
34. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(3):520-525.
35. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:510-21.
36. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):524-529.
37. Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F, Bagheri B. Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome. *West Indian Med J* 2009;58(5):433-436.
38. Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppälä M, Jakubowicz S, Bailargeon JP, Koistinen R, Nestler JE. Reduced serum glycoalbumin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):833-839.
39. Salvesen KA, Vanky E, Carlsen SM. Metformin treatment in pregnant women with polycystic ovary syndrome—is reduced complication rate mediated by changes in the uteroplacental circulation? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(4):433-437.
40. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(1):34.e1-7.
41. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SG, Yaribakht M. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med* 2013;4(3):327-233.
42. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(5):e64585.
43. Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farrell T. Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practice: Has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160(2):147-150.
44. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 2009;26(8):798-802.
45. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000;17(7):507-511.
46. Hughes RC, Rowan JA. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med* 2006;23(3):318-322.
47. Tertti K, Ekblad U, Vahlberg T, Ronnema T. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: a retrospective, case-control study. *Rev Diabet Stud* 2008;5(2):95-101.
48. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T,

Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes care* 2011;34(10):2279-2284.

49. Ijas H, Vaarasmaki M, Saarela T, Keravuo R, Raudaskoski T. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG* 2014.

50. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19(6):1323-1330.

51. Carlsen SM, Martinussen MP, Vanky E. Metformin's effect on first-year weight gain: a follow-up study. *Pediatrics* 2012;130(5):e1222-1226.

52. Carlsen SM, Vanky E. Metformin influence on hormone levels at birth, in PCOS mothers and their newborns. *Hum Reprod* 2010;25(3):786-790.

53. Tartarin P, Moison D, Guibert E, Dupont J, Habert R, Rouiller-Fabre V, Frydman N, Pozzi S, Frydman R, Lecureuil C, Froment P. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. *Hum Reprod* 2012;27(11):3304-3314.

#### **ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA**

Cláudia Isabel Leite da Silva Peixoto  
E-mail: mimed09005@med.up.pt;  
claudiapeixoto\_950@hotmail.com

**RECEBIDO EM:** 08-02-2015

**ACEITE PARA PUBLICAÇÃO:** 25-05-2015